

- Крючкова О. Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. Лептин – ключевое звено в патогенезе ожирения. *Крымский терапевтический журнал*. 2012;(1):31-36. [Kryuchkova O. N., Shahbazidi D., Shahbazidi G. Leptin – a key link in the pathogenesis of obesity. *Krymsky terapevtichesky zhurnal. – Crimean Journal of Internal Diseases*. 2012;(1):31-36. (In Russ.)].
- Лаптева И. В., Ливзан М. А. Оптимизация терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):29. [Lapteva I. V., Livzan M. A. Optimization of therapy of gastroesophageal reflux disease in persons with obesity and overweight. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – Modern problems of science and education*. 2016;(2):29. (In Russ.)].
- Khan A., Kim A., Sanossian C. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol*. 2016;22(4):1627-1638.
- Punjabi P., Hira A., Prasad S. Review of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the diabetic patient. *J. Diabetes*. 2015;7(5):599-609.
- Корнеева Н. В., Федорченко Ю. Л., Богатков С. Д. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(3-1):57-61. [Korneeva N. V., Fedorchenko Yu. L., Bogatkov S. D. Features of the course of gastroesophageal reflux disease in diabetes mellitus. *Sibirsky meditsinsky zhurnal. – Siberian Medical Journal*. 2011;26(3-1):57-61. (In Russ.)].
- Ates F., Francis D. O., Vaezi M. F. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;8(6):657-667.
- Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Шинкин М. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клинические, функциональные и морфологические особенности. *Доктор. Ру*. 2017;(2):46-52. [Zvenigorodskaya L. A., Khomeriki S. G., Shinkin M. V. Gastroesophageal reflux disease in patients with obesity: clinical, functional and morphological features. *Doctor. Ru*. 2017;(2):46-52. (In Russ.)].

Сведения об авторе

Андреева Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диabetологии; тел.: 89187474503; e-mail: eandreeva-doctor@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.12-008.331.1
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15008>
ISSN – 2073-8137

ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС RS17577 ГЕНА MMP9, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РАЗВИТИЕМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН

М. И. Москаленко¹, И. В. Пономаренко¹, А. В. Полоников², М. И. Чурносков¹

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Российская Федерация

² Курский государственный медицинский университет, Российская Федерация

POLYMORPHIC LOCUS RS17577 OF MMP9 GENE IS ASSOCIATED WITH ESSENTIAL HYPERTENSION IN MEN

Moskalenko M. I.¹, Ponomarenko I. V.¹, Polonikov A. V.², Churnosov M. I.¹

¹ Belgorod State National Research University, Russian Federation

² Kursk State Medical University, Russian Federation

У 564 мужчин с ЭГ и 257 лиц группы контроля проведен анализ полиморфных локусов rs243865 MMP2, rs17577 MMP9 и rs652438 MMP12 с помощью real-time PCR. Установлено, что аллель G (OR=1,32, p=0,04) и генотип GG (OR=1,42, p=0,03) rs17577 гена MMP9 являются факторами риска развития ЭГ. Отмечено, что локус rs17577 является nsSNP (SIFT Score=0,02), расположен в регионе гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, в регионе гиперчувствительности к DNase-1, в сайтах связывания регуляторных белков GABP, CTCF, HAE2F1 и ZNF263, а также влияет на экспрессию генов SLC12A5 и SNX21. Полученные данные открывают перспективы разработки новых способов ранней диагностики и профилактики эссенциальной гипертензии у мужчин.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, матриксные металлопротеиназы, однонуклеотидный полиморфизм

In 564 men with EH and 257 controls analysis of the polymorphic loci of metalloproteinases rs243865 MMP2, rs17577 MMP9, rs652438 MMP12 was performed using real-time PCR. It was found that the allele G (OR=1.32, p=0.04) and the genotype GG (OR=1.42, p=0.03) rs17577 of the MMP9 gene are risk factors for the development of EH. The locus rs17577 MMP9 is nsSNP (SIFT Score=0.02). This polymorphism is located in histones region marking promoters and enhancers, in the region of hypersensitivity to DNase-1 and in the binding sites of regulatory proteins GABP, CTCF, HAE2F1 and ZNF263. Polymorphic locus rs17577 MMP9 influences the expression level of the SLC12A5 and SNX21 genes. The data obtained open up prospects for the development of new technologies for the early diagnosis and prevention of essential hypertension in men.

Keywords: essential hypertension, matrix metalloproteinases, single nucleotide polymorphism

Для цитирования: Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносов М. И. ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС RS17577 ГЕНА *MMP9*, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РАЗВИТИЕМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):39-43. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15008>

For citation: Moskalenko M. I., Ponomarenko I. V., Polonikov A. V., Churnosov M. I. POLYMORPHIC LOCUS RS17577 OF *MMP9* GENE IS ASSOCIATED WITH ESSENTIAL HYPERTENSION IN MEN. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):39-43. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15008> (In Russ.)

АД – артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ММР – матриксная металлопротеиназа
ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция
ЭГ – эссенциальная гипертензия
SNP – однонуклеотидный полиморфизм

Демографическое старение населения в развитых странах сопровождается ростом сердечно-сосудистой заболеваемости. Одной из ведущих причин смертности и инвалидности в России и мире является эссенциальная гипертензия (ЭГ) [1]. Распространенность ЭГ среди взрослого населения составляет 15–25 %, при этом эпидемиологические исследования показывают, что ее частота выше у мужчин [2]. Установлено, что мужчины с артериальной гипертензией имеют худший прогноз, чем женщины [3].

Эссенциальная гипертензия является гетерогенным заболеванием с существенной генетической компонентой – от 30 до 80 % в разных популяциях [4]. Имеется информация об ассоциации полиморфных маркеров генов матриксных металлопротеиназ (ММР) с развитием ЭГ [5]. Согласно данным The Human Gene Database (<http://www.genecards.org>), гены ММР кодируют цинк-содержащие ферменты, гидролизующие компоненты внеклеточного матрикса и сигнальные молекулы. Металлопротеиназы участвуют в процессах ремоделирования сосудистой стенки и гидролизуют вазоактивные медиаторы, что имеет значение в этиопатогенезе эссенциальной гипертензии [6]. Данные о вовлеченности полиморфных вариантов ММР в формирование ЭГ противоречивы: ассоциации с ее возникновением установлены в австралийской, индийской, бразильской популяциях, тогда как в китайской и мексиканской популяциях такой взаимосвязи выявлено не было [7–10].

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфных локусов rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9*, rs652438 *MMP12* с эссенциальной гипертензией у мужчин Центрального Черноземья России.

Материал и методы. Обследовано 564 мужчин с ЭГ (средний возраст 57,60±8,36 лет) и 257 лиц группы контроля (средний возраст 57,54±9,73 лет) на базе кардиологического отделения ОГБУЗ БОКБ святителя Иоасафа за период с 2013 по 2016 год. Диагноз эссенциальной гипертензии устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [1]. Критерии включения больных ЭГ: наличие систолического АД ≥140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥90 мм рт. ст. (ВНОК, 2010). Критерии исключения включали наличие в анамнезе симптоматической или вторичной гипертензии, печеночную и почечную недостаточность. К критериям включения в группу контроля относились систолическое АД <140 мм рт. ст. и диастолическое АД <90 мм рт. ст., к критериям исключения – метаболический синдром, аутоиммунные расстройства, онкологические заболевания в анамнезе. Обследованные мужчины не состояли в родстве и являлись уроженцами Центральной России (имели не менее двух поколений предков, проживавших на данной территории) [11]. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медицинского института

Белгородского государственного национального исследовательского университета. Все обследованные дали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Всем больным и лицам группы контроля проводилось генотипирование SNP rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9* и rs652438 *MMP12*, которые были выбраны в соответствии с критериями, описанными ранее [12].

Забор венозной крови из локтевой вены осуществляли в пробирки с ЭДТА объемом 5 мл. Геномная ДНК выделялась из периферической крови фенол-хлороформным методом. Исследование анализируемых SNP проводили методом полимеразной цепной реакции (real-time PCR). В работе использовали олигонуклеотидные праймеры и зонды, синтезированные ООО «Синтол».

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга оценивали с помощью χ^2 -критерия. Частоты аллелей и генотипов анализировали с использованием таблиц сопряженности 2×2 с применением χ^2 -критерия и поправки Йейтса на непрерывность. Расчеты проводили в программе «STATISTICA for Windows 10.0».

Оценку характера взаимосвязи SNP с заболеванием проводили по показателям отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При ОШ >1 полиморфный вариант являлся фактором риска развития заболевания, ОШ <1 – протективным фактором формирования болезни, ОШ =1 – ассоциация отсутствовала. Определение несинонимичных полиморфных локусов (nsSNP) и оценку их предикторного значения осуществляли с использованием программы обеспечения SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) (<http://sift.jcvi.org/>). Регуляторное значение SNP изучали с использованием сервиса HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) [13]. Оценка влияния локуса на уровень экспрессии генов (*cis*-eQTL) проводилась по материалам проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) [14]. В работу включались данные с $p < 8 \times 10^{-5}$, $r_{FDR} \leq 0,05$. Направленность связи аллельных вариантов полиморфизма с уровнем транскрипции генов определяли по значению коэффициента линейной регрессии (β), показывающего, как изменяется нормализованный показатель экспрессии гена на один полиморфный генетический вариант (<http://www.gtexportal.org>).

Результаты и обсуждение. Анализ распределения генотипов по изучаемым SNP rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9*, rs652438 *MMP12* показал, что для всех полиморфизмов у больных ЭГ и здоровых наблюдаемое распределение генотипов находилось в соответствии с ожидаемым при равновесии Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). Результаты сравнительного анализа частот аллелей и генотипов SNP металлопротеиназ у мужчин с ЭГ представлены в таблице. Установлена взаимосвязь полиморфизма rs17577 *MMP9* с развитием артериальной

гипертензии: частота аллеля G и генотипа GG у больных ЭГ была выше (в 1,10 и 1,13 раза соответственно), чем в группе контроля ($p < 0,05$). Полиморфный вариант G и генотип GG были ассоциированы с высоким риском ЭГ (ОШ=1,32 и ОШ=1,42 соответственно). Наоборот, частота генотипа AG rs17577 у больных ЭГ встречалась в 1,26 раза реже, чем у здоровых ($p = 0,04$), что, по-видимому, связано с протективным влиянием аллеля A на развитие заболевания. Полиморфные локусы rs243865 MMP2 и rs652438 MMP12 не были вовлечены в формирование эссенциальной гипертензии ($p > 0,05$).

Таблица

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов матричных металлопротеиназ у мужчин с ЭГ и в контроле

Локусы	Аллели, генотипы	Больные (n=564), абс. (%)	Контроль (n=257), абс. (%)	ОШ (95 % ДИ)	p
rs17577 MMP9	A	194 (17,35 %)	110 (21,74 %)	0,76 (0,58–0,98)	0,04
	G	924 (82,65 %)	396 (78,26 %)	1,32 (1,01–1,73)	
	AA	20 (3,58 %)	11 (4,35 %)	0,82 (0,37–1,85)	0,74
	AG	154 (27,55 %)	88 (34,78 %)	0,71 (0,51–0,99)	0,04
	GG	385 (68,87 %)	154 (60,87 %)	1,42 (1,03–1,96)	0,03
rs243865 MMP2	T	283 (25,09 %)	126 (24,51 %)	1,03 (0,81–1,31)	0,80
	C	845 (74,91 %)	388 (75,49 %)	0,97 (0,76–1,24)	
	CC	319 (56,57 %)	145 (56,42 %)	1,01 (0,74–1,37)	0,99
	CT	207 (36,79 %)	98 (38,13 %)	0,94 (0,69–1,29)	0,75
	TT	38 (6,74 %)	14 (5,45 %)	1,25 (0,64–2,48)	0,58
rs652438 MMP12	G	76 (6,76 %)	33 (6,52 %)	1,03 (0,68–1,59)	0,94
	A	1048 (93,24 %)	473 (93,48 %)	0,96 (0,62–1,50)	
	GG	4 (0,71 %)	2 (0,79 %)	0,90 (0,14–3,11)	0,99
	GA	68 (12,10 %)	29 (11,46 %)	1,06 (0,65–1,73)	0,89
	AA	490 (87,19 %)	222 (87,75 %)	0,95 (0,59–1,52)	0,91

Примечание: ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал, жирным выделены значимые различия.

Таким образом, полиморфный локус металлопротеиназы 9 взаимосвязан с возникновением ЭГ у мужчин. Половые различия в ассоциации полиморфизмов MMP с эссенциальной гипертензией показаны в исследованиях Т. Djuric с соавт. [15], Е. Giannakos с соавт. [16]. В ряде работ выявлен половой диморфизм в вовлеченности генов-кандидатов в развитие инсульта, инфаркта, сахарного диабета и других мультифакториальных заболеваний [17–19].

Полиморфный локус rs17577 гена MMP9 является несинонимичным SNP (<http://sift.jcvi.org>) и определяет замену аминокислоты аргинина на глутамин (Arg668Gln) в экзонном участке 12 гена MMP9 (22q13.12). Эта замена характеризуется

SIFT Score=0,02 и имеет предикторное значение «DELETTERIOUS» (SIFT Score $\leq 0,05$). Замена аргинина на глутамин приводит к изменению структуры белка, в результате чего снижается субстрат-связывающая активность фермента [20]. При использовании онлайн-программы HaploReg (v4.1) установлено, что полиморфный локус rs17577 гена MMP9 расположен в регионе модифицированных гистонов (H3K4me1 и H3K4me3), маркирующих энхансеры и промоторы (в клетках периферической крови, кардиомиоцитах, мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клетках, в предшественниках фибробластов, головном мозге и др.), в регионе гиперчувствительности к DNКазе-1 в 22 тканях, в сайтах связывания регуляторных белков GABP, CTCF, HAE2F1 и ZNF263. Полиморфный локус rs17577 гена MMP9 имеет значимые эпигенетические эффекты, что может объяснять его вовлеченность в развитие эссенциальной гипертензии.

При помощи онлайн-сервиса GTExportal, содержащего сведения об экспрессионной активности генов в 48 органах и тканях, *in silico* выявлена сопряженность полиморфизма rs17577 гена MMP9 с уровнем экспрессии гена SNX21 в скелетной мускулатуре (коэффициент линейной регрессии для аллеля G равен $\beta = 0,192$, $p = 6,5 \times 10^{-6}$, $FDR \leq 0,05$) и гена SLC12A5 в аорте ($\beta = 0,657$, $p = 3,3 \times 10^{-8}$, $FDR \leq 0,05$), коронарной артерии ($\beta = 0,659$, $p = 1,4 \times 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$), подкожно-жировой клетчатке ($\beta = 0,706$, $p = 1,9 \times 10^{-15}$, $FDR \leq 0,05$) и 9 других различных тканях ($\beta = 0,438 - 1,08$, $p = 8,9 \times 10^{-22} - 3,1 \times 10^{-5}$).

Согласно данным, представленным в онлайн-базе The Human Gene Database (<http://www.genecards.org>), SNX21 (Sorting Nexin Family Member 21) относится к семейству генов, отвечающих за сортировку нексинов и внутриклеточный транспорт белка. Для этого гена идентифицированы множественные варианты транскриптов, кодирующие различные изоформы полипептида, однако их специфическая функция не определена. По данным GeneCards, ген SLC12A5 (Solute Carrier Family 12 Member 5) кодирует K-Cl-котранспортер – мембранный белок, который отвечает за поддержание внутриклеточного гомеостаза, играет ключевую роль в транспорте глюкозы, органических кислот, ионов металлов и аминных соединений, а также регулирует сигнальный путь NF- κ B/MMP (<http://www.genecards.org>). В результате альтернативного сплайсинга образуются два варианта транскрипта, кодирующие различные изоформы белка. По данным генетической эпидемиологической сети HyperGEN, полиморфный локус rs4812987 гена SLC12A5 ассоциирован с показателями артериального давления у американского населения [21].

Обнаруженная в нашем исследовании взаимосвязь rs17577 гена MMP9 с предрасположенностью к ЭГ согласуется с медико-биологическими эффектами матричной металлопротеиназы 9 (желатиназы В). MMP9 обладает высокой протеолитической активностью и задействована в тканевом ремоделировании, воспалительных и регенерационных процессах [22]. Разрушая внеклеточный матрикс сосудов, она способствует высвобождению цитокинов и факторов роста, что приводит к активации воспаления и развитию сердечно-сосудистой патологии [7, 8]. В работе А. Mishra с соавт. отмечен повышенный риск развития эссенциальной гипертензии и ее осложнений у носителей аллеля G rs17577 MMP9 в индийской популяции [9]. Нарушение синтеза желатиназы В было связано с возникновением осложнений ЭГ (инсульта и инфаркта миокарда) в шведской популяции [10].

Заключение. Таким образом, установлена роль полиморфного локуса rs17577 MMP9 в формировании

эссенциальной гипертензии у мужчин. Факторами риска развития болезни являются аллель G и генотип GG rs17577 гена MMP9. Полиморфный локус rs17577 MMP9 определяет замену Arg668Gln (22q13.12) и имеет важное регуляторное значение, так как располагается в регионе ДНК, ассоциированной с гистонами,

маркирующими промоторы и энхансеры, в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1, в сайтах связывания регуляторных белков, а также взаимосвязан с уровнем экспрессии генов SLC12A5 и SNX21.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Бритов А. Н., Поздняков Ю. М. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6):57. [Britov A. N., Pozdnyakov Y. M. Cardiovascular prevention. National recommendations. VNOK. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular Therapy Prevention*. 2011;10(6):57. (In Russ.).]
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
- Quan H., Chen G., Walker R. L., Wielgosz A., Dai S. [et al.]. Incidence, cardiovascular complications and mortality of hypertension by sex and ethnicity. *Heart. Hypertension Outcome and Surveillance Team*. 2013;99(10):715-721. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303152>
- Okayama M., Takeshima T., Harada M., Ae R., Kajii E. Does a medical history of hypertension influence disclosing genetic testing results of the risk for salt-sensitive hypertension, in primary care? *Int. J. Gen. Med.* 2016;9:257-266. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S111337>
- Москаленко М. И. Вовлеченность генов матричных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(1):53-69. [Moskalenko M. I. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Nauchnyy rezultat. Meditsina i farmatsiya*. – *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):53-69. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69>
- Olsen V., Rohde L. E., Beck-da-Silva L., Santos K. G., Biolo A. [et al.]. QRS widening rates and genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in a cohort of patients with chronic heart failure. *Can. J. Cardiol.* 2014;30(3):345-351. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.11.014>
- Duellman T., Warren C. L., Peissig P., Wynn M., Yang J. Matrix metalloproteinase-9 genotype as a potential genetic marker for abdominal aortic aneurysm. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2012;5(5):529-537. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963082>
- Sun H. W., Li C. J., Chen H. Q., Lin H. L., Lu H. X. [et al.]. Involvement of integrins, MAPK, and NF-kappaB in regulation of the shear stress-induced MMP-9 expression in endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;353(1):152-158. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.12.002>
- Mishra A., Srivastava A., Mittal T., Garg N., Mittal B. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. *Clin. Chim. Acta*. 2012;413(19-20):1668-1674. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.05.012>
- Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M., Sakowicz B., Pietrucha T. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochemical Genetics*. 2013;51(3-4):230-242. <https://doi.org/10.1007/s10528-012-9558-5>
- Сорокина И. Н., Рудых Н. А., Безменова И. Н., Полякова И. С. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(4):20-30. [Sorokina I. N., Rudykh N. A., Bezmenova I. N., Polyakova I. S. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy*. – *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4):20-30 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3>
- Москаленко М. И., Миланова С. Н., Пономаренко И. В. [и др.] Исследование ассоциаций полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. *Кардиология*. 2019;59(7S):28-35. [Moskalenko M. I., Milanova S. N., Ponomarenko I. V. [et al.]. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. *Kardiologiya*. – *Cardiology*. 2019;59(7S):28-35. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18087/cardio.2598>
- Ward L. D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44:877-881. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
- The GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017;550:204-213. <https://doi.org/10.1038/nature24277>
- Djuric T., Zivkovic M., Stankovic A., Mecanic S., Alavantic D. Endothelial NOS G894 T and MMP-3 5A/6A gene polymorphisms and hypertension in Serbian population. *J. Clin. Lab. Anal.* 2005;19:241-246. <https://doi.org/10.1002/jcla.20085>
- Giannakos E., Vardali E., Bartekova M., Fogarassyova M., Barancik M., Radosinska J. Changes in activities of circulating MMP-2 and MMP-9 in patients suffering from heart failure in relation to gender, hypertension and treatment: a cross-sectional study. *Physiol. Res*. 2016;19(65):149-152.
- Alehagen U., Olsen R. S., Lanne T., Matussek A., Wagsater D. PDGF-D gene polymorphism is associated with increased cardiovascular mortality in elderly men. *BMC Medical Genetics*. 2016;17(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12881-016-0325-z>
- Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Жернакова Н. И., Ефремова О. А., Чурносоев М. И. Роль стрессового фактора в реализации генетической предрасположенности к развитию инсульта на фоне гипертонической болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019;119(3/2):11-17. [Moskalenko M. I., Ponomarenko I. V., Polonikov A. V., Zhernakova N. I., Efremova O. A., Churnosov M. I. The role of the stress factor in the realization of the genetic predisposition to the development of stroke in patients with essential hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S. S. Korsakova*. – *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3/2):11-17. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903211>
- Азарова Ю. Э., Клевцова Е. Ю., Конопля А. И. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(1):39-52. [Azarova Y. E., Klyosova E. Y., Konoplya A. I. The role of polymorphisms of glutamate-cysteine ligase in type 2 diabetes mellitus susceptibility in Kursk population. *Nauchnyy rezultat. Meditsina i farmatsiya*. – *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):39-52 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52>
- Metzger I. F., Luizon M. R., Lacchini R., Tanus-Santos J. E. Genetic variants in matrix metalloproteinase-9 gene modify metalloproteinase-9 levels in black subjects. *DNA Cell Biol.* 2012;31(4):504-510. <https://doi.org/10.1089/dna.2011.1388>
- Simino J., Shi G., Arnett D., Broeckel U., Hunt S. C., Rao D. Variants on Chromosome 6p22.3 Associated with Blood Pressure in the HyperGEN Study: Follow-up of FBPP Quantitative Trait Loci. *Am. J. Hypertens.* 2011;24(11):1227-1233. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.140>
- Polonikov A., Rymarova L., Klyosova E., Volkova A., Azarova I., Bushueva O. Matrix metalloproteinases as target genes for gene regulatory networks driving molecular and cellular pathways related to a multistep pathogenesis of cerebrovascular disease. *J. Cell Biochem.* 2019;1:1-16. <https://doi.org/10.1002/jcb.28815>

Сведения об авторах:

Москаленко Мария Ивановна, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института; тел.: (4722)301383; e-mail: mariam31011989@yandex.ru

Пономаренко Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: (4722)301383; e-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии; профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии; директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии; тел.: (4712)588147; e-mail: polonikov@bsu.edu.ru

Чурносов Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института; тел.: (4722)301383; e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.248

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15009>

ISSN – 2073-8137

БРОНХОПРОВОКАЦИОННЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОРЕЦЕПТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Н. У. Чамсутдинов, А. Г. Тайгибова, К. А. Масуев, А. А. Гусейнов

Дагестанский государственный медицинский университет,
Махачкала, Российская Федерация

BRONCHO-PROVOCATIVE TESTS IN DIAGNOSIS OF BRONCHORECTIC DISORDERS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Chamsutdinov N. U., Taygibova A. G., Masuev K. A., Guseynov A. A.

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

У 121 пациента с эндоскопически позитивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни изучено функциональное состояние рецепторов бронхов с помощью ингаляционных бронхопровокационных тестов. В качестве бронхопровокаторов использовали ацетилхолин, динопрост и пропранолол в возрастающих дозировках до достижения пороговой дозы, приводящей к снижению ОФВ₁ на 20 и 35 %. У трети больных ГЭРБ выявлена холинергическая, адренергическая и простагландиновая гиперчувствительность бронхов. Бронхиальная гиперреактивность наблюдалась более чем в половине случаев, чаще по холинергическому и простагландиновому типу. Таким образом, бронхообструктивные нарушения при ГЭРБ осуществляются преимущественно посредством холинергических и простагландиновых механизмов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхопровокационные тесты, ацетилхолин, простагландин F_{2α}, пропранолол, бронхиальная гиперчувствительность, бронхиальная гиперреактивность

In 121 patients with endoscopically positive form of gastroesophageal reflux disease (GERD) the functional state of the bronchial receptors was studied using inhalation bronchial provocation tests. Acetylcholine powders, injectable forms of dinoprost (prostaglandin F_{2α}) and propranolol were inhaled as bronchiactivators in increasing dosages until a threshold dose was reached, leading to a decrease in FEV₁ by 20 % and 35 %. In a third of patients with GERD, both cholinergic, adrenergic and prostaglandin bronchial hypersensitivity was detected. Bronchial hyperreactivity was detected in more than half of the patients studied. Cholinergic and prostaglandin hyperreactivity of the bronchi was mainly detected, less frequently adrenergic. Thus, we have concluded that bronchoobstructive disorders in patients with GERD are carried out through cholinergic and prostaglandin mechanisms.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, bronchoprovocation tests, acetylcholine, prostaglandin F_{2α}, propranolol, bronchial hypersensitivity, bronchial hyperreactivity

Для цитирования: Чамсутдинов Н. У., Тайгибова А. Г., Масуев К. А., Гусейнов А. А. БРОНХОПРОВОКАЦИОННЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОРЕЦЕПТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):43-46.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15009>

For citation: Chamsutdinov N. U., Taygibova A. G., Masuev K. A., Guseynov A. A. BRONCHO-PROVOCATIVE TESTS IN DIAGNOSIS OF BRONCHORECTIC DISORDERS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):43-46. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15009> (In Russ.)